Al Illustrissimo Collega Prof. Vanzetti l'a.

PRINCIPII ED APPLICAZIONI

DELLA

VACCINAZIONE ANTITUBERCOLARE

PER IL

PROF. G. MARTINOTTI

DIRETTORE DELL'ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA

NELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

BOLOGNA

LICINIO CAPPELLI, EDITORE

1924

PRINCIPII ED APPLICAZIONI
DELLA
VACCINAZIONE ANTITUBERCOLARE

PER IL

Prof. G. MARTINOTTI
DIRETTORE DELL'ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA
NELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

BOLOGNA
LICINIO CAPPELLI, EDITORE
1924

Quando iniettiamo dosi progressivamente crescenti di tossina difterica ad un cavallo, l' organismo di questo reagisce ad ogni nuova iniezione ed elabora una sostanza, l'antitossina, capace di neutralizzare il veleno difterico.

L'animale, in questo caso, si comporta *attivamente*, prepara esso medesimo i propri mezzi di difesa: e allora l'immunizzazione che abbiamo prodotta è *attiva*, cioè dovuta all'attività dell'organismo.

Il siero di sangue di questo animale reso immune contiene antitossina difterica: con esso noi possiamo, anche *in vitro*, scegliendo le giuste proporzioni, neutralizzare la tossina corrispondente.

Iniettando dosi adatte di questo siero antitossico ad un malato di difterite, nel cui corpo circola col sangue e con gli altri umori la tossina difterica, noi neutralizziamo quest'ultima salvando l'infermo dalla sua azione deleteria.

Ma questo infermo così si comporta affatto passivamente, non fa nulla per procurarsi i mezzi della propria difesa: come il tubetto di vetro in cui abbiamo

versato prima la tossina e poi aggiunta l'antitossina per rendere inattiva la prima: ecco perchè noi parliamo in tal caso di immunizzazione *passiva*.

Quest'ultimo mezzo, che sarebbe l'ideale, fu tentato anche per combattere la tubercolosi. Malgrado il valore degli scienziati che si accinsero al nobilissimo scopo, malgrado la molteplicità dei tentativi fatti, gli accorgimenti adoperati ecc., la sieroterapia antitubercolare è rimasta finora un problema insoluto; non è il caso di indagare qui le ragioni che ostacolano il raggiungimento del fine.

Per combattere la tubercolosi si preferisce quindi la prima via, quella dell'immunizzazione attiva: e qui è necessario addentrarsi alquanto nel meccanismo di questo processo per comprendere come si deve regolarsi, quando conviene arrestarsi, ciò che si può attendere dal metodo, quando questo è consigliabile e quali pericoli bisogna evitare.

Tutte le volte che noi introduciamo una sostanza eterogenea nell'organismo vivente, questo tende ad espellerla oppure ad assimilarla in modo da renderla utile. Ciò dipende in parte dalla natura della sostanza, in parte dalla via d'introduzione. Se per la via gastroenterica si somministra dell'albume d'uovo, questo viene in massima parte trasformato dai succhi digestivi, assimilato, vale a dire modificato in modo da poter fare parte integrale della compagine dei tessuti, reso utile insomma alla totalità dell'organismo.

Se invece lo si inietta in una certa quantità nel sangue o sotto la cute, l'albume viene rapidamente eliminato con le urine: l'organismo cioè si libera di

questa sostanza che non può utilizzare, presentando fenomeni tossici, in ispecie a carico del rene.

Diversi sono però i fenomeni quando l'albume venga iniettato ripetute volte in quantità piccole sì, ma progressivamente crescenti: ad ogni iniezione i disturbi sono minimi, spesso limitati a transitorî mutamenti della formula ematica: e tuttavia nel sangue e nei liquidi organici dell'animale va comparendo un nuovo corpo avente la proprietà di neutralizzare l'albume introdotto per via sottocutanea, come si può dimostrare con delicati e precisi metodi di indagine: a questa nuova sostanza noi diamo il nome di *anticorpo*, mentre si chiama *antigene* quella che, iniettata, ne ha provocato la formazione.

L'animale che ha accumulato nel suo sangue una quantità sufficiente d'anticorpi è divenuto insensibile all'iniezione di dosi di albumina che, iniettate ad un animale comune, sarebbero gravemente dannose.

Il fenomeno viene in generale considerato come specifico, nel senso che ad ogni antigene corrispondono particolari anticorpi.

Questi anticorpi si ottengono in seguito all'iniezione di sostanze eterogenee, di tossine (ed allora prendono il nome di antitossine), come pure si producono spontaneamente in varie malattie infettive: il fenomeno dell'immunità attiva è in molti casi, ma non in tutti, legato alla loro produzione.

Quale ne è la natura? Anzitutto è da osservare che non si tratta di corpi veramente nuovi, isolabili dagli altri che compongono gli umori dell'organismo; sono gli stessi componenti normali di questi, che hanno

acquistato proprietà o funzioni particolari. Quindi sono precipitati coi reagenti che precipitano i liquidi organici, i quali non risultano modificati nè nella loro costituzione chimica nè nei loro caratteri fondamentali, e nemmeno nelle loro reciproche proporzioni rispetto agli altri componenti dei liquidi organici. Il fenomeno si potrebbe paragonare al ferro che, pur rimanendo calamitato al contatto di una calamita od al passaggio di una intensa corrente elettrica, resta tuttavia inalterato nella sua costituzione chimica come nella sua apparenza esteriore.

In molti casi gli anticorpi sembrano legati alle globuline, e vengono precipitati dai reagenti che precipitano queste sostanze; ma le globuline del siero antidifterico, antitetanico, ecc., non differiscono per costituzione chimica nè per altri caratteri dalle globuline del siero normale, e, nel più dei casi, nemmeno sembra modificato il rapporto in cui esse si trovano rispetto all'albumina.

Donde nascono questi anticorpi? Poichè si trovano in maggior quantità o sono più facilmente dimostrabili nel sangue ed in genere negli umori, si pensò che si formassero da questi: l'immunità per tal modo ottenuta fu detta *umorale*.

Si va però facendo sempre più strada l'opinione che gli anticorpi siano dovuti a processi che si svolgono nella compagine dei tessuti, per un'attività propria dei protoplasmi, i quali poi li verserebbero in circolo: l'immunità così concepita viene detta *istogena* o *cellulare*.

Qualunque ne sia il luogo di produzione, gli anticorpi si formano sotto gli stimoli che noi provochiamo

introducendo ripetute volte nell'organismo una sostanza eterogenea. Ma per legge fisiologica generale, lo stimolo dev' essere prima di tutto proporzionato alla capacità funzionale dell' organismo: troppo debole non susciterebbe l'attività dei protoplasmi, troppo forte la paralizzerebbe.

Poi, quando fosse ripetuto in condizioni sempre identiche ed in identiche proporzioni, le cellule finirebbero col subire una specie di adattamento: anche questa è una legge fisiologica generale che trova ogni giorno conferma, ed è per essa che si debbono aumentare progressivamente le dosi, sempre però commisurandole alla capacità funzionale dell' organismo.

Ed occorre infine che fra l'una e l'altra iniezione decorra un certo intervallo, in modo che l'organismo non solo elabori il materiale introdotto, ma anche ripristini il proprio equilibrio turbato. Iniettando infatti una nuova dose prima che la precedente sia completamente elaborata se ne provocherebbe l'accumulo, ed il compito dell' organismo risulterebbe eccessivo.

L'elaborazione del materiale eterogeneo si traduce in uno sforzo che l'organismo compie per modificarlo a proprio vantaggio. Questo sforzo può avvenire silenziosamente, ossia non tradirsi con fenomeni esterni; ma può invece manifestarsi nell' animale con rialzi di temperatura o con alterazioni della crasi sanguigna o con modificazioni nelle apparenze esteriori, e nell'uomo con senso di stanchezza e di abbattimento, cefalee, nausee, ecc.

Sono questi i sintomi che debbono sopratutto guidare chi tenti raggiungere un' immunità attiva: il

segreto della riuscita sta nel produrre una reazione sufficiente, ma non esagerata. Può darsi che l'organismo non reagisca affatto e quindi l'immunizzazione non possa avvenire, come può darsi che l'organismo reagisca così energicamente da rendere impossibile il proseguire.

Molte volte ciò è dovuto alle dosi eccessive iniettate: basta allora ridurle fino ad ottenere una modica reazione, perchè si possa procedere regolarmente.

Ma ci sono dei casi di ipersensibilità individuale, di vera intolleranza (nella pratica medica il fatto è ben noto, e designato col nome di *idiosincrasia*) per cui dosi anche minime provocano fenomeni talmente gravi che è giocoforza arrestarsi. Su di questo ritorneremo più tardi.

Il processo di immunizzazione attiva, con le modalità sopra descritte, prende anche il nome convenzionale di *vaccinazione*: la quale poi si dice *preventiva* se intesa a contrastare l'insorgere di una malattia, *curativa* se, scoppiato il morbo, tende a modificarne il decorso in senso favorevole.

L'indole del presente lavoro, che ha per iscopo di discutere soltanto i principi generali della vaccinazione, non consente di entrare nell'esame e nell'apprezzamento dei singoli vaccini finora proposti contro la tubercolosi. Contro questa malattia sono stati usati, in linea generale:

1.° - Bacilli vivi e virulenti della tubercolosi umana, della bovina, aviaria, di quella degli animali a sangue freddo, bacilli paratubercolari, ecc.

2.° - Bacilli vivi ma non virulenti od attenuati in vario modo, delle qualità predette.

3.° - Bacilli tubercolari morti, uccisi cioè col calore, con reagenti chimici o con altri metodi.

4.° - Sostanze ricavate con vari procedimenti, fisici o chimici, dal corpo dei bacilli medesimi.

5.° - Sostanze ottenute chimicamente dai vari terreni di cultura in cui si siano sviluppati i bacilli di Koch.

6.° - Sostanze estratte da visceri affetti da tubercolosi, trattati con vari mezzi.

7.° - Sostanze eterogenee, aventi però il carattere delle proteine.

L'impiego dei bacilli vivi e virulenti si è dimostrato il miglior modo per ottenere una buona ed abbastanza rapida immunizzazione negli animali (bovini).

Ma non fa bisogno di dire quanto pericoloso sarebbe questo tentativo nell'uomo. Anche impiegando bacilli della tubercolosi umana comunque attenuati, non è mai da escludere la possibilità che, portati nel nostro corpo, riacquistino la loro virulenza oppure trovino un organismo indebolito e particolarmente sensibile: nell'un caso e nell'altro ne seguirebbe fatalmente una moltiplicazione ed una invasione bacillare.

Anche l'introduzione di bacilli vivi delle tubercolosi degli animali deve essere accolta con molte riserve. Le ricerche moderne ci hanno illuminato sulle affinità esistenti tra le diverse varietà di bacilli di Koch: molto probabilmente si tratta di uno stipite fondamentale unico, che, adattandosi a vivere in diversi ambienti, poco per volta ha assunto diversi caratteri

morfologici, culturali ed anche patogeni. Ma non è escluso che, trasportato in organismi nuovi, assuma o riprenda un potere patogeno che sembrava perduto, o per le condizioni speciali in cui venga a trovarsi esplichi un'azione nociva al nuovo ospite in cui fu introdotto.

Dei bacilli della tubercolosi bovina, contrariamente all'affermazione troppa assoluta di Koch, si sa ormai con certezza che possono infettare la specie umana. Quelli dei gallinacei, degli animali a sangue freddo, sono talvolta bacilli della tubercolosi umana passati temporaneamente in quegli animali (per esempio sputi di tisici inghiottiti dai polli, ecc.) ma che, riportati nell'uomo, riacquistano agevolmente le loro proprietà deleterie.

Insomma, se allo sperimentatore sono consentite tutte le audacie, se nell'immunizzazione degli animali domestici è concesso ed anzi degno di lode ogni tentativo in questa direzione, il medico non sarà mai biasimato se prima di inoculare ai suoi infermi bacilli tubercolari vivi, di qualunque specie o varietà, comunque trattati od attenuati, porrà tutte quelle riserve che la prudenza e l'umanità gli impongono.

Anche i bacilli uccisi col calore o con reagenti chimici o con altri metodi possono fornire un buon materiale vaccinante, poichè contengono sostanze antigene; l'affermazione che soltanto con germi vivi si possa raggiungere lo scopo è affatto gratuita e smentita dai fatti. Quando si sia ben sicuri che tutti i bacilli sono realmente morti, questo mezzo è scevro di pericoli: ma non di inconvenienti, che talvolta anzi

raggiungono una certa gravità. È noto lo sperimento classico del Koch: se si inietta sotto la cute di una cavia tubercolosa (in cui il processo non sia molto avanzato) una certa quantità di bacilli tubercolari, anche morti, si produce spesso nel luogo dell'iniezione un focolaio necrotico, che si apre all'esterno, trasformandosi in un'ulcera che nel più dei casi volge a rapida guarigione.

Ora, nei tentativi di immunizzazione o di vaccinazione compiuti nell'uomo con bacilli morti, può insorgere questo inconveniente, non certo lieve per un malato di tubercolosi. Talvolta poi il focolaio necrotico si allarga, si complica, dà luogo a fenomeni generali sgradevoli.

Altro inconveniente di tale metodo è la difficoltà di dosare con esattezza i bacilli che si inoculano, mentre il dosaggio è una delle condizioni fondamentali per l'immunizzazione attiva.

Il metodo oggi generalmente seguito per immunizzare o vaccinare l'uomo contro la tubercolosi consiste nell'introdurre, per via sottocutanea od intracutanea od endovenosa o respiratoria, sostanze ricavate dai corpi bacillari o dalle loro culture.

Le ricerche intorno alla composizione chimica dei bacilli di Koch ed alle modificazioni che essi imprimono ai substrati in cui vivono, sono estremamente numerose (1). Dal loro complesso risulta che nella

---

(1) Cfr. il libro recente di Wells, De Witt e Long: *Chemistry of Tuberculosis*, Baltimore, 1923; e l'altro più antico ma non meno pregevole di Ott: *Die chemische Pathologie der Tuberculose*, Berlin, 1903.

costituzione dei bacilli tubercolari entrano sostanze appartenenti a quattro gruppi diversi:

Sostanze proteiche vere.

Sostanze derivate dalla scomposizione delle proteine.

Lipoidi, grassi, cere ecc.

Sostanze inorganiche.

Alcune di tali sostanze hanno un potere tossico evidente (tossine endogene); esse appartengono specialmente ai due primi gruppi.

Anche i liquidi nei quali si sono sviluppati i bacilli tubercolari contengono sostanze diverse: alcune provenienti dai corpi stessi dei germi e diffuse nel liquido ambiente (tossine esogene); altre prodottesi per la azione dei bacilli sui componenti primitivi del liquido, e quindi variabili secondo la costituzione di questo; infine residui dei componenti medesimi, non modificati dallo sviluppo della cultura.

Fin da quando i bacilli tubercolari venivano coltivati quasi esclusivamente sul brodo comune, si notò che questo liquido, condensato col calore (vecchia tubercolina di Koch) mostrava un potere tossico altissimo rispetto all'organismo infettato di tubercolosi, mentre riusciva presso che innocuo, anche in dosi relativamente enormi, negli animali sani o nei neonati non ancora inquinati dal morbo; si concluse quindi per un'azione *specifica* della tubercolina, che venne considerata come il vero veleno della tubercolosi.

Più tardi si notò che le soluzioni di albumosi, di peptoni (il brodo ordinario da cultura contiene in abbondanza albumosi e peptoni, e ne contiene altresì la vecchia tubercolina), di nucleine, di caseine, ecc.,

insomma le proteine od i loro derivati, iniettati nel corpo dei tisici producono fenomeni analoghi: si dubitò quindi che la reazione tubercolinica non fosse specifica, ma entrasse nel grande quadro delle reazioni che le proteine inducono in molti malati e che sono utilizzate nella così detta proteinoterapia.

Molte furono le discussioni al riguardo: volendo riassumere in breve quanto di più concreto e di più plausibile hanno offerto l'osservazione e l'esperimento, possiamo dire quanto segue.

L'infezione tubercolare suscita nell'organismo che ne è colpito un'ipersensibilità alle cause le più diverse: tant'è vero che nelle persone affette da tubercolosi *latente* (ossia non ancora estrinsecata con sintomi clinici palesi) compaiono subitanei rialzi di temperatura per ragioni anche lievissime, ad esempio per un semplice affaticamento, che non provocherebbe nulla di simile in persone sane. Tale fatto può anzi contribuire, insieme con altri indizi, a porre, se non la diagnosi, almeno il sospetto di una tubercolosi larvata prossima a tradursi in una forma clinica manifesta.

Ora nessuno vorrà sostenere che la fatica sia l'equivalente di un'iniezione di tubercolina; al più si potrebbe avanzare l'ipotesi che i movimenti del corpo e l'acceleramento della circolazione, intensificando il ricambio, richiamino in circolo le tossine tubercolari raccolte nell'ambito del focolaio localizzato e latente, e che ciò in certa misura equivalga all'introduzione sottocutanea di tubercolina. Ma questa è un'ipotesi che ha ancora bisogno di essere dimostrata.

Invece è un dato di fatto che, pur tenendo conto

della concentrazione dei liquidi in cui la tubercolina viene preparata, una dose infinitesima di questa è sufficiente a produrre nei tisici una reazione elevata, che varia nei vari stadi della malattia: può essere altissima in casi di tubercolosi iniziale od anche solo latente, debole o quasi nulla nelle forme avanzate.

Volendo dunque interpretare tutto ciò in modo equo ed imparziale, si può ritenere che la reazione tubercolinica dipenda non solo dall'ipersensibilità caratteristica dell'organismo tubercoloso all'azione principalmente delle proteine in genere e dei loro derivati, ma sia anche dovuta ad una speciale affinità della tubercolina medesima e delle sostanze analoghe verso l'organismo inquinato dalla tubercolosi: sia insomma, entro certi limiti, *specifica*.

E vogliamo di proposito astenerci dall'entrare nell'intricatissima questione dei rapporti tra reazione tubercolinica ed anafilassi: in base a quanto di meglio si conosce su tale argomento, si deve ritenere che la prima abbia bensì una certa parentela con l'altra, ma che sarebbe un errore identificarla addirittura con questa.

E veniamo ad altro punto importante.

Le ricerche chimiche sulla tubercolina (iniziate dal Kühne) hanno condotto alla conclusione che il suo principio attivo e specifico non è rappresentato da una proteina genuina, ma da un derivato o da derivati proteici, forse dai polipeptidi, prodotti cioè dalla scomposizione della molecola albuminosa.

Ora, sebbene non accolta da tutti, si va facendo sempre più strada l'opinione che il potere di conferire l'immunità spetti in generale esclusivamente alle proteine vere, non ai loro derivati nè ai lipoidi o ad altri costituenti del corpo dei bacteri; ed è fuori di dubbio altresì che la tubercolina ed il suo principio attivo non rappresentano affatto il vero veleno della tubercolosi, quello che diffondendosi dal corpo dei bacilli di Koch provoca nei tessuti la formazione del nodulo caratteristico, l'essudazione che fa capo alla pneumonite caseosa, ecc.

Per tutto ciò, prima ancora che la natura chimica del principio attivo della tubercolina fosse ben nota, sorsero forti dubbi sul suo valore come immunizzante; d'altra parte osservazioni cliniche numerose dimostrano che quantità minime, quasi infinitesime di essa, iniettate a dosi progressivamente crescenti, possono influenzare favorevolmente il decorso della malattia. Tali effetti benefici che talvolta s'ottengono sono ormai fuori di discussione, e la tubercolina fa parte integrale della terapia specifica antitubercolare malgrado i suoi gravi inconvenienti: difficoltà di dosaggio, facilità di reazioni generali notevoli, reazioni locali così dette di focolaio che possono aggravare grandemente il processo tubercolare, come avveniva in principio, quando a scopo curativo se ne usavano dosi cospicue.

Come agisca la tubercolina non si sa bene. Alcuni pensano ad una sua azione aspecifica, nel senso che essa eserciti sui tessuti uno stimolo generico che ne innalzi la resistenza: allora la tubercolinoterapia rientrerebbe nel campo generale della proteinoterapia.

Altri suppone che la tubercolina, come non rappresenta il vero veleno dei bacilli di Koch, così non ostacoli il processo che forma l'essenza della tubercolosi, ma solo quei processi concomitanti o secondari che ne aggravano il decorso o le conseguenze.

Lo sperimento dimostra che quando i bacilli di Koch arrivano nei tessuti di un animale non resistente alla tubercolosi, dopo alcuni fenomeni che si possono attribuire ad una irritazione non specifica, il primo fatto veramente specifico che si determina è la proliferazione degli endoteli, degli elementi connettivi, delle cellule mobili ecc.: proliferazione di carattere speciale, (ma che riscontrasi anche in processi analoghi: lebbra, sifilide, ecc.), in quanto conduce non al formarsi di due elementi simili all'elemento matrice, come avviene nella moltiplicazione normale, ma di due cellule *epitelioidi.* Questo è il punto essenziale nel determinismo di questo processo: evidentemente uno stimolo particolare, partito dai bacilli di Koch, agisce sulle cellule e provoca quella neoformazione caratteristica che è il principio della tubercolosi. Se noi riuscissimo a render insensibili le cellule a quello stimolo specifico, a metterle nelle condizioni in cui esse si trovano negli animali refrattari (sia pure soltanto in grado relativo), il processo non si svilupperebbe più, od almeno non nella sua forma così detta proliferativa.

L'ideale quindi dell'immunizzazione attiva, della vaccinazione contro la tubercolosi, sarebbe il trovare una sostanza che rendesse gli elementi del corpo insensibili al primo stimolo specifico determinato dalle sostanze secrete dai relativi bacilli. Il morbo sarebbe

forse arrestato fin dalla prima tappa quando fosse trovato un vaccino che si accostasse il più ch'è possibile alla costituzione di tali sostanze.

Dopo che il nodulo costituito di cellule epitelioidi è formato, alla fase progressiva o neoformativa segue quasi di regola la fase regressiva, di necrosi, di caseosi, che a torto venne ritenuta speciale e caratteristica del tubercolo. Ma questa caseosi a cui è dovuta gran parte della gravità del processo tubercolare, la temuta distruzione degli organi, è essa dovuta al medesimo veleno che ha prodotto la prima fase, o fase progressiva o neoformativa? Probabilmente no; probabilmente essa è dovuta ad altri veleni che sorgono in seno al nodulo tubercolare, nel quale non solo si sono moltiplicate in modo e forma anormale le cellule dei tessuti, ma si sono moltiplicati ancor più i bacilli. Questi seguono la sorte di tutti gli esseri viventi, muoiono: nel morire mettono in libertà delle sostanze tossiche, le quali hanno non più un'azione stimolante, ma un'azione necrosante sugli elementi normali e patologici.

Dai corpi bacillari i chimici hanno isolato veleni caseificanti, necrosanti, sclerosanti. Ma più che da queste sapienti ricerche il fatto risulta dall'esperimento sopra ricordato del Koch che, introducendo bacilli morti sotto la cute di una cavia tubercolotica, vide formarsi dei focolai necrotici. È da credere quindi che la caseosi del tubercolo sia dovuta a veleni originatisi nella morte e nel disfacimento di una parte dei bacilli di Koch che vi si sono accumulati e moltiplicati, pur non dimenticando che caratteristica del nodo tubercolare è la mancanza di vasi, e che l'assenza della

circolazione sanguigna favorisce o determina tale processo involutivo.

Che tanto i fenomeni proliferativi quanto i regressivi dipendano veramente da veleni elaborati dall'agente specifico, lo provano le esperienze numerose eseguite iniettando nei tessuti bacilli tubercolari morti: si ottiene una uguale produzione di noduli e spesso anche un'eguale caseificazione successiva, con la sola differenza che, a bacilli morti e quindi incapaci di moltiplicarsi, non si manifesta quel carattere progrediente ed invadente che distingue il processo tubercolare comune.

Osservando i tessuti luposi e le loro parti circostanti dopo l'iniezione di tubercolina, si vedono diventare più rossi, mentre dai vasi periferici congesti trasuda un'abbondante quantità di plasma. Ora, se la caseificazione del tubercolo è, almeno in parte, dovuta all'assenza del circolo, l'iperemia che desta al dintorno di esso la tubercolina deve opporsi fino ad un certo punto all'estendersi dei fenomeni degenerativi.

Altri fatti sono da ricordare: che nei vizi di cuore con stasi polmonare la tubercolosi attecchisce meno facilmente, secondo l'osservazione già antica del Rokitansky, e che determinando una stasi venosa negli organi affetti da tubercolosi, questa talvolta regredisce (cura del Bier): onde sembra esserci un contrasto tra abbondanza della circolazione sanguigna e sviluppo della tubercolosi.

La tubercolina, pur non essendo una vera sostanza immunizzante, determina una congestione nei dintorni del focolaio tubercolare: il suo effetto benefico potrebbe

dunque consistere nel limitare l'estendersi di questi processi necrosanti che rappresentano tanta parte nel decorso della tubercolosi (Micheli).

Purtroppo però, come sopra è stato notatò, la tubercolina è un'arma a doppio taglio: anche in dosi minime può provocare alte e pericolose reazioni febbrili, e la stessa iperemia che essa determina può, trasmodando, determinare un'essudazione che potrà bensì rimaner limitata alla periferia dei focolai morbosi, ma che talvolta si estende fino a riuscire di per sè stessa letale (pneumonite caseosa): è ciò che avveniva in ispecie nei primi tempi, quando la tubercolina veniva usata in dosi forti.

Se dunque non se ne pongono in dubbio gli effetti benefici allorchè venga usata con molta cautela e solo nei casi più adatti, non si può ammettere tuttavia che essa provochi una immunità vera e propria, abbia cioè la proprietà di antigene.

Nè a questa conclusione osta il riscontro, ripetuto con frequenza quasi fastidiosa, di anticorpi nel sangue di tisici trattati con tubercolina. Anzitutto le percentuali variano assai secondo i metodi adoperati, poi i metodi stessi non reggono ad una critica severa. I fatti, alla lor volta, contrastano stranamente con l'importanza che si è voluto dare a queste determinazioni.

Basti dire che il Roemer (la cui autorità in tale materia è al disopra di ogni discussione) non potè spesso constatare l'esistenza di corpi antitossici o battericidi anche nei suoi animali (bovini) più fortemente immunizzati. Egli crede quindi che gli anticorpi tubercolari al più servano ad indicare l'immunità presente,

ma non abbiano alcuna importanza nel meccanismo di produzione della medesima (1).

Sembra quindi giustificata la conclusione del Calmette, che gli anticorpi non sono gli elementi essenziali della difesa dell'organismo contro l'infezione tubercolare, ma soltanto gli indici delle reazioni organiche contro i prodotti tossici secreti dai bacilli nei tessuti, o contro la tubercolina iniettata; la loro abbondanza maggiore o minore non indica per nulla una condizione di immunità o di resistenza all'infezione.

Considerando ora il problema da un altro lato, non bisogna dimenticare che l' immunizzazione attiva o vaccinazione contro la tubercolosi, quale è praticata abitualmente nell'uomo adulto, si svolge in condizioni affatto peculiari. Gli studi più recenti intorno all'eziologia ed alla patogenesi della tubercolosi hanno assodato vari fatti fondamentali, veri cardini su cui deve poggiare ed aggirarsi la lotta contro la malattia, sia che la si riguardi rispetto all' individuo, sia che la si consideri dal lato sociale.

Anzitutto è da escludere che la tubercolosi sia una malattia ereditaria, nel senso che fin'ora si era creduto.

Il bambino nasce ordinariamente indenne, anche se la madre era tisica; al più eredita una minorata resistenza all'agente specifico (non solo quando i genitori sono tubercolotici, ma anche quando sono sifilitici,

---

(1) Cfr. MARTINOTTI: Sulla presenza e sul valore degli anticorpi nella vaccinazione antitubercolare (*Bullettino delle Scienze Mediche 1921; Rivista Critica di Clinica Medica, 1921*).

alcoolisti ecc.); oppure eredita la tendenza ad una particolare conformazione del corpo, la quale renderà poi più facile l'attecchire e lo svolgersi della tubercolosi: abito tisico degli antichi, costituzione longilinea o microsplancnica di Viola.

Ma il bambino si contagia rapidamente dopo la nascita, tanto più rapidamente e gravemente quanto più infetto è l'ambiente in cui vive. Avvenuto il contagio, egli può soccombere ad una forma tubercolare acuta o subacuta, oppure l'infezione può non essere mortale e gli effetti possono manifestarsi a breve o lungo intervallo; e può anche non manifestarsi affatto, almeno in apparenza.

Possono i bacilli tubercolari annidarsi nei gangli linfatici del collo e produrre quella tumefazione che, accompagnata ad altri sintomi (pelle sottile, tendenza agli eczemi del viso, alle congiuntiviti, alle riniti, alle otiti ecc.), forma il quadro della scrofolosi.

Oppure possono i bacilli localizzarsi nei gangli mesenterici, con quella conseguente tumefazione del ventre che è parte principale nel quadro clinico della così detta tabe mesenterica. Od infine possono invadere altri gruppi di gangli linfatici, per esempio quelli dell'ilo polmonare, il cui ingrossamento arriva talvolta ad ostacolare la funzione respiratoria.

Ma l'effetto più importante del loro moltiplicarsi in focolai nascosti, si è che versano lentamente nell'organismo le loro tossine, le quali agiscono in vario modo.

Spesso estrinsecano la loro azione sul metabolismo generale, in modo che i giovani organismi si svilup-

pano bensì, ma deboli, anemici, con perturbamenti delle funzioni più importanti.

Oppure l'azione si rivolge più specialmente a quelle ghiandole a secrezione interna che regolano lo sviluppo corporeo, ed allora vediamo formarsi o, per così dire, completarsi quella costituzione sopra ricordata e già da tempo nota col nome di abito tisico.

Ma può anche darsi che i veleni tubercolari, versati a poco a poco nell' organismo, esercitino una benefica influenza, valgano cioè ad immunizzarlo. Per quanto strana e paradossale possa apparire a primo aspetto questa affermazione, essa è suffragata da fatti indiscutibili.

Il Bazin prima, e poi con maggior precisione il Marfan, segnalarono il fatto che gli scrofolosi raramente diventano tisici. Questa, che in Francia è detta legge del Marfan, soffre bensì molte eccezioni, ma nelle sue linee generali corrisponde alla realtà. Ora, a che cosa può esser dovuta questa rarità della tubercolosi nelle persone che nella loro infanzia soffrirono di scrofola, se non ad una specie di autovaccinazione esercitatasi inconsciamente?

Ormai si deve ritenere come un assioma che nelle grandi agglomerazioni sociali tutti gli individui, dopo i primi anni di vita, sono inquinati dalla tubercolosi.

Nelle scuole delle grandi città quasi tutti i bambini presentano la cutireazione positiva; i cadaveri dei vecchi mostrano spessissimo tracce di antichi processi tubercolari; soltanto rivolgendoci a persone vissute nelle campagne od appartate dalla vita sociale, pos-

siamo trovare individui che, come i neonati, siano indenni dalla malattia.

Ma la grande maggioranza degli uomini, giovani, adulti, vecchi, hanno subito la penetrazione nel loro corpo di bacilli di Koch, e se non presentano manifestazioni cliniche di una tubercolosi in atto, sono spesso affetti da una tubercolosi *latente.*

Solo ammettendo una specie di autovaccinazione involontaria si può spiegare il fatto, in apparenza paradossale, che mentre quasi tutti i bambini risultano inquinati dal germe della tubercolosi, questa si manifesti nelle sue estrinsecazioni tipiche soltanto in un numero limitato di individui, e sia causa di morte in un numero anche più limitato di casi, mentre poi nei cadaveri dei vecchi compaiono frequentemente tracce di processi guariti.

Come avviene il passaggio dello stato latente allo stato manifesto della tubercolosi? In due modi principali. Si deve ammettere che i bacilli annidati nella compagine degli organi linfatici, e quasi sonnecchianti, talvolta si ridestino, si moltiplichino e facciano irruzione nell'organismo il quale trovandosi occasionalmente indebolito non resiste a tale invasione. Così possiamo spiegarci l'insorgere della tubercolosi dopo il morbillo, dopo il tifo, dopo la pneumonite e dopo altre malattie, od anche in seguito a condizioni fisiologiche che, come la gravidanza e l'allattamento, sono capaci in certi casi di indebolire la resistenza organica.

Lo stesso svolgersi della pubertà, con le modificazioni tumultuarie che desta nell'organismo, può creare in certi individui delle condizioni favorevoli.

A questo scoppio della tubercolosi di origine interna od endogena, fa riscontro l'altra eventualità: l'invasione di bacilli tubercolari dall'esterno, per lo più dalle vie respiratorie.

Nelle condizioni ordinarie del viver civile a tutti accade di indrodurre nel corpo con l'aria inspirata o per altre vie dei bacilli tubercolari. Ma coloro che sono costretti a vivere in continua comunanza con tisici, come può accadere nelle famiglie, nelle scuole, nelle officine, evidentemente sono più degli altri soggetti a questa invasione: per il loro numero o per la loro virulenza o per un indebolimento dell'organismo derivante dalle più diverse cagioni (fatiche eccessive, nutrizione insufficiente, intossicazioni croniche da alcool o da altri veleni, malaria, sifilide ecc.) i bacilli possono vincere la resistenza organica e fare esplodere la tubercolosi nelle sue forme manifeste e con le apparenze di una malattia nuova, mentre in realtà non si tratta che del sovrapporsi di una infezione più intensa ad un'altra dello stesso genere, fino allora rimasta allo stato latente.

L'esperienza classica del Römer ci illumina sul meccanismo di questi fenomeni. Se ad una cavia tubercolotica, in cui l'infezione non sia molto progredita, si inietta una piccola quantità di bacilli tubercolari vivi e virulenti, non si nota affatto un aggravarsi del morbo: anzi l'animale sembra acquistare una maggior resistenza e vive di più in confronto delle cavie che non hanno subita questa seconda inoculazione.

Se però la quantità dei bacilli che si iniettano supera un certo limite, o se la tubercolosi era già

molto progredita, l'animale peggiora anzichè migliorare, e muore per il diffondersi e l'aggravarsi dell'infezione.

Diversa è perciò la questione allorchè noi vogliamo preservare l'organismo non ancora inquinato, e quando invece tentiamo di impedire che una tubercolosi ancora allo stato latente passi allo stato dichiarato, manifesto.

Nel primo caso facciamo o cerchiamo di fare una vera immunizzazione, una vaccinazione *preventiva*. Nel secondo procuriamo di ottenere un'immunizzazione relativa, per impedire che i bacilli annidati in qualche parte del corpo invadano le rimanenti: la vaccinazione è allora *curativa* rispetto al focolaio latente, preventiva per il resto del corpo.

Ma il modo di comportarsi dell'organismo nei due casi è assai diverso.

Nel primo, l'organismo vergine di ogni inquinamento è quasi insensibile all'azione del vaccino, tanto che (come più sopra si è accennato) si possono iniettare negli animali sani o nei neonati dosi relativamente grandi di tubercolina senza provocarvi effetti nocivi.

L'organismo invece che sia già inquinato dalla tubercolosi, ha acquistato una ipersensibilità tutta speciale rispetto ad essa: l'introduzione di dosi anche minime di veleno tubercolare vi provoca reazioni vivaci.

Il fatto, facilmente dimostrabile con lo sperimento, è difficilissimo a spiegare: nè giova addurre la varie ipotesi intese a chiarirlo perchè, per quanto ingegnose, nessuna di esse soddisfa pienamente.

Per quanto grandi siano la fiducia e le speranze nell' avvenire della scienza, allo stato attuale delle nostre cognizioni occorre sinceramente confessare che non possediamo nessun mezzo nè per distruggere i bacilli di Koch viventi nel corpo, nè per neutralizzarne le tossine. La costituzione chimica dei bacilli medesimi ci dà la ragione di questa impossibilità: il loro involucro è costituito da corpi cerei particolari, resistentissimi a tutti i solventi, tanto che si riesce a scioglierli solo con mezzi chimici energici.

Come giustamente nota il Calmette, gli animali refrattari alla tubercolosi tollerano per lungo tempo nel loro corpo i bacilli tubercolari senza poterli distruggere: ed è assurdo il pretendere di conferire agli animali sensibili alla tubercolosi la facoltà di digerirli, quando di tale facoltà non godono neppure quelli che ne sono naturalmente immuni.

Tutto quanto possiamo ottenere, lo scopo a cui dobbiamo mirare nell' immunizzazione contro la tubercolosi, è di *rendere gli elementi del corpo ancora sani inaccessibili alle aggressioni dei bacilli tubercolari* (1).

In che modo agiscono queste sostanze che noi adoperiamo come vaccini, e la cui efficacia si è ormai dimostrata in molti casi indiscutibile?

Esse hanno tutte una parentela, ora prossima ora remota, con quelle che costituiscono il corpo dei bacilli di Koch, o che si trovano nelle culture di questi: si può

---

(1) G. Martinotti - Sulla vaccinazione antitubercolare (*Memorie della R. Accademia delle Scienze di Bologna*, Serie VII., Vol. VII., 1919-20; *Riforma Medica*, 1920, N. 27).

quindi supporre che, somministrandole a piccole dosi progressivamente crescenti alle cellule dei tessuti, queste acquistino una specie di abitudine tale che, quando si esercita l'azione del vero virus tubercolare, esso non sia più capace di stimolarne l'attività: sarebbe insomma una specie di *mitridatismo* simile a quello che si osserva per altri veleni.

Ma se si guarda ben addentro nei fenomeni che avvengono nella vaccinazione antitubercolare, si trova ben presto che la spiegazione è insufficiente.

Talvolta, dopo dosi piccolissime, il quadro della malattia muta totalmente: la febbre scompare, il catarro bronchiale diminuisce, il malato ha una sensazione particolare di benessere, di euforia, che prima gli era ignota.

Se si pensa che il corpo dell'adulto è composto di miriadi di cellule, e si suddividono fra queste le dosi piccolissime iniettate, si deve ammettere che ad ogni cellula arrivi una quantità fantasticamente piccola, infinitesima, di sostanza attiva.

Se vogliamo paragonare l'azione che qui si produce ad altri fenomeni del campo fisiologico e patologico, troviamo un'analogia soltanto in quella degli enzimi. Possiamo quindi supporre che l'azione benefica dei vaccini nei casi sopra menzionati sia da riferire alla presenza in essi di un enzima, poichè soltanto nella categoria di questi corpi troviamo sostanze che in dosi infinitamente piccole sono capaci di modificare quantità relativamente enormi di materia organica.

Certo che rispondendo in tal guisa noi sostituiamo una domanda ad un'altra domanda: che cosa sono gli

enzimi? Ma se non ne sappiamo esattamente l'intima essenza, ne conosciamo però molti la cui azione è ben definita e di cui vediamo e misuriamo gli effetti.

Noi sappiamo che certi veleni bacterici hanno sotto questo aspetto il carattere di enzimi e per tali furono ritenuti (1): nel caso speciale non è ipotesi azzardata supporre che l'enzima vaccinante determini uno spostamento nell'interno della molecola albuminosa del protoplasma, così da renderla inattacabile dal veleno tubercolare. Tutta la chimica organica moderna si impernia sul concetto che nelle molecole più voluminose (e quella dell'albumina è fra queste) esistano gruppi atomici vari, aventi funzioni distinte, e che il diverso orientarsi di tali gruppi imprima alla molecola un diverso carattere, modificandone le proprietà oppure risvegliandovi nuovi attributi.

Ma comunque si voglia interpretare la cosa, è ben certo che con sostanze specifiche, ossia ricavate dal corpo dei bacilli tubercolari o dai loro liquidi di cultura, si può influire sull'andamento del processo tubercolare. Questa *terapia specifica* della tubercolosi è una delle conquiste più importanti della tisiologia, come ormai è largamente riconosciuto: ed ha sugli altri metodi di cura il vantaggio che può essere eseguita dovunque, con pochi mezzi, talvolta anche ambulatoriamente.

Nei casi adatti, i risultati possono esserne buoni ed anche ottimi, ma ad una condizione: che essa venga

---

(1) MARTINOTTI - Patologia Generale delle malattie infettive - in *Trattato italiano di Patologia e Terapia,* Vol. I., Parte I. pag. 215.

eseguita da persona che conosca i principi generali e le applicazioni della immunologia, abbia cognizioni ben fondate sulla patologia del processo tubercolare, proceda con scrupolosa, diremmo, con meticolosa accuratezza, misuri esattissimamente le dosi in relazione allo stato dell'infermo e soprattutto alle reazioni che si provocano ad ogni nuova iniezione.

E questa misura è data principalmente dalla curva termica. Se dopo le iniezioni non si hanno rialzi della temperatura, o questa non raggiunge i 38°, si può ritenere che l'operazione proceda bene.

Sempre è necessario lasciar trascorrere un certo tempo fra un'iniezione e l'altra, in modo che l'organismo elabori i materiali che gli sono stati somministrati, e che l'equilibrio organico si ristabilisca. Nei casi in cui si è avuto febbre l'indizio di questo ristabilirsi dell'equilibrio è dato dalla temperatura che ritorna al grado in cui era prima, o, nell'eventualità più favorevole, ad un grado minore se prima era più alta della norma. In ogni e qualunque caso non si deve mai eseguire una nuova iniezione se il rialzo termico non è completamente scomparso, anzi è prudente lasciar passare ancora un giorno o due prima di procedere oltre.

Se però i 38° vengono superati, specialmente poi se si accompagnano altri fenomeui (cefalea, nausea, segni di stanchezza ecc.) bisogna essere ancora più cauti: non solo è indispensabile attendere che l' elevazione termica sia completamente scomparsa, ma si deve ripetere l'iniezione nella stessa dose precedente od aumentarla pochissimo, procedendo poi con molto ri-

guardo anche negli aumenti successivi e lasciando lunghi intervalli tra una iniezione e l'altra.

Con queste cautele molte volte si riesce a vincere l'ipersensibilità degli infermi, e si può continuare lentamente nella cura.

Ma vi sono casi nei quali l'intolleranza è così profonda che nulla la vince. In questi, come in quelli consimili di idiosincrasia contro certi rimedi, non rimane che una via sola: sospendere la cura.

È difficile dare la spiegazione di tale intolleranza che talora si manifesta anche per dosi piccolissime, ed anche in malati non gravi.

Nei casi favorevoli l'effetto benefico si manifesta spesso dopo poche iniezioni. Il malato ha un senso particolare di benessere, di euforia; la febbre, se esisteva, tende a diminuire; la tosse ed il catarro scemano la prima di frequenza ed il secondo di quantità; il peso del corpo aumenta, ecc.

Nei casi meno favorevoli, oltre l'aumento rilevante della temperatura ed i fenomeni generali sopra accennati, possono comparire sintomi speciali dell'apparato respiratorio, che il medico deve conoscere. Tra essi più importante è la comparsa di sangue nello sputo. Se si tratta di piccole strie, se all'ascoltazione non si rilevano nuovi fatti inquietanti, se le condizioni generali migliorano, la cosa non deve destare soverchie preoccupazioni. Al più si procedera più lentamente nell'aumentare le dosi, giacchè non si tratterebbe, secondo alcuni, se non di un ravvivarsi, in senso benefico, del processo patologico: come quando in una piaga torpida, sotto l'effetto di medicazioni eccitanti, si for-

mano i così detti bottoni carnosi, per cui la piaga sanguina più facilmente.

Se però l'emorragia è stata abbondante, ne è diverso il significato. Innanzi tutto è indispensabile stabilire bene che una emorragia polmonare anche imponente può comparire in un tubercoloso senza che se ne trovi la minima ragione: quindi non si potrà mai affermare con piena sicurezza che una emottisi comparsa dopo una iniezione di vaccino sia dovuta al solo ed esclusivo fatto dell'iniezione medesima. Questa può esserne causa diretta nel solo caso in cui la dose fosse esagerata, o quando il malato, dopo l'iniezione, invece di stare in riposo si fosse assoggettato a fatiche insolite, ad eccessi di qualunque genere o ad altre condizioni che notoriamente possono favorire l'insorgere di una emottisi. Ad ogni modo in questa evenienza è bene sospendere la cura vaccinica, la quale richiede sempre molte cautele nei tisici che abbiano tendenza alle emorragie.

Quali saranno le indicazioni e le controindicazioni della vaccinazione antitubercolare? Si è detto come l'immunizzazione attiva esiga una particolare attività dell'organismo, che deve costruire da sè le armi della propria difesa sotto lo stimolo del vaccino introdotto.

È dunque necessario che esso, pur essendo malato, disponga ancora di quel tanto di energia che gli consenta di elaborare i materiali difensivi: sarebbe assurdo aspettarsi la difesa di una fortezza le cui mura siano sfasciate, i cui difensori siano stremati di numero e di forze.

Quindi i casi meno avanzati sono quelli che meglio si prestano alla vaccinazione.

Ma più che lo stadio hanno importanza la forma ed il decorso della malattia. Sono infatti da escludere le forme a decorso acuto, ove all'elaborazione delle sostanze protettive mancherebbero persino il tempo, ed ove la resistenza organica è subito soverchiata dalla grande quantità di bacilli moltiplicantisi rapidamente. Tali sono la tubercolosi miliare acuta, la meningite tubercolare, le forme così dette galoppanti, ecc.

Anche le forme accompagnate da grave deperimento, da alte febbri, da abbondante espettorato, da profusi sudori, offrono scarso appoggio ad una vaccinazione proficua.

La pratica poi ha dimostrato che sono particolarmente ribelli alla cura vaccinica la tubercolosi laringea e la tubercolosi intestinale, mentre la peritonite tubercolare ne trova un giovamento talvolta meraviglioso.

E naturale che poco sia da attendersi anche nelle forme avanzate, con caverne contenenti altri microrganismi oltre i tubercolari, o con estese epatizzazioni; in queste circostanze il numero dei germi è tale, la quantità di tossine da loro elaborate è tanta, che l'organismo ne è come soverchiato. Certo è che nella maggioranza dei casi, quanto più è avanzato e grave il processo tubercolare, tanto minori sono le probabilità di successo per la vaccinazione.

All'infuori di queste forme, è notorio che la tubercolosi ha in generale un decorso lento, talvolta interrotto da soste e da miglioramenti, cui possono far seguito nuove riprese del processo.

È proprio nei casi a decorso lento, che formano la grande maggioranza, è quando l'organismo sembra resistere all'invasione del morbo e cedere solo a poco a poco il terreno, è allora che una vaccinazione praticata con tutte le norme e le cautele necessarie può giovare grandemente al malato, stimolandone ed aumentandone la resistenza naturale.

Fu detto (Grancher) che la tubercolosi è la più curabile delle malattie croniche. Espressa in questi termini l'affermazione non è interamente accettabile: si dovrebbe dire soltanto che nessuna malattia concede così frequentemente tempo e modo di combatterla come la tubercolosi.

Posti in disparte i vieti propositi di uccidere, di sciogliere, di annientare i bacilli e di neutralizzarne i veleni, noi dobbiamo più semplicemente proporci di suscitare o di aumentare nei tessuti una resistenza simile a quella di cui godono gli animali naturalmente immuni (Calmette, Martinotti).

Una vaccinazione bene eseguita può, in molti casi se non in tutti, raggiungere tale scopo: e questa è cosa ormai ampiamente dimostrata.

Che a tale risultato concorrano anche altri mezzi, è noto da lungo tempo. La buona alimentazione, il riposo, l'aria salubre, l'uso di tonici e di ricostituenti sono anche volgarmente riconosciuti come efficaci per combattere la tubercolosi: su di essi poggiano in massima parte i vantaggi della così detta cura sanatoriale. Ma se ciò indirettamente convalida l'asserto che la vaccinazione miri soprattutto ad aumentare la resistenza dell'organismo, non infirma il valore del metodo

in quanto con esso si possono ottenere risultati migliori e più rapidi, senza contare che per ragioni troppo ovvie la cura sanatoriale non è applicabile a tutti i malati.

Nei casi non molto gravi la cura vaccinica si può compiere anche ambulatoriamente e nei dispensarii, spesso senza che il malato desista dalle sue ordinarie occupazioni, ed in ogni modo senza che egli debba allontanarsi dalla propria famiglia: ciò semplifica enormemente il problema della lotta antitubercolare, anche dal lato sociale.

La clinica si affatica da tempo a stabilire i segni precursori della tubercolosi, e del suo prossimo esplodere nella forma tipica. Certo non è il caso di far diagnosi di tubercolosi tutte le volte che si osservano dimagramento, lievi rialzi vespertini della temperatura, tosse insistente ecc.; d' altra parte è ben noto (e lo sapevano già gli antichi) che certe forme di anemie e di clorosi, certe dispepsie ribelli, sono l' espressione di una tubercolosi larvata, in ispecie quando compaiono nel periodo della pubertà, in persone aventi la conformazione corporea tipica (abito tisico), appartenenti a famiglie o viventi in ambienti contagiati dal morbo.

Dall' osservazione attenta del malato, dal complesso dei sintomi raccolti più che da uno qualunque di essi, un medico esperto non dovrebbe trovarsi imbarazzato nel prevedere l' avvicinarsi della tubercolosi; ed è appunto in questo stadio precursore che la vaccinoterapia può essere applicata con la maggior probabilità di successo. Ma bisogna intervenire subito, prima che il male esploda in tutta la sua gravità.

Disgraziatamente non avviene sempre così. Il malato, i suoi parenti, purtroppo talvolta anche il medico, si illudono che si tratti di un deperimento temporaneo dovuto a fatiche corporee o mentali, a disturbi gastrici, ad abusi venerei od a mille altre cause: si ricorre ai ricostituenti od a cure climatiche, e se questi od altri rimedi migliorano un po' le condizioni del malato nessuno pensa neanche lontanamente al pericolo della tubercolosi.

Anche quando compaiono rialzi febbrili, quando si manifesta la tosse, quando la diagnosi esatta già si imporrebbe al medico oculato, anche allora non di rado ci si ostina a cullarsi in un colpevole ottimismo e ad escludere il paventato spettro della tubercolosi.

Solo quando crescono la febbre, la tosse, l'emaciazione, quando negli sputi abbondano i bacilli, quando compaiono le emottisi, solo allora si china il capo dinanzi alla realtà dei fatti e si chiede all'arte medica un aiuto che essa non può più dare che in misura limitata.

Che si direbbe se si attendesse lo stadio terziario per ricorrere ad una cura antisifilitica, o si aspettasse la cachessia malarica per somministrare il chinino? O si praticasse l'asportazione di una mammella cancerosa solo quando, non soltanto i gangli ascellari, ma tutti i gangli del corpo sono invasi dal cancro?

Eppure nella tubercolosi si fa proprio così. E il compito doloroso del medico si riduce il più delle volte ad alleviare le sofferenze del malato che si avvia fatalmente verso l'esito ultimo.

Certo le armi di cui dispone la medicina per com-

battere la tubercolosi, urtano spesso contro difficoltà molteplici anche negli stadii precursori o nelle forme incipienti.

Come una cura ferruginosa per riuscire proficua deve essere sussidiata da una buona alimentazione, così la lotta contro la tubercolosi minacciante e prossima ad esplodere, oppure già manifesta ma ancora nei suoi stadi iniziali, deve essere sostenuta con tutti quei mezzi che valgono a rinforzare l'organismo.

Invece dove regna la miseria col suo triste corteo, dove non si può sottrarre l'individuo a quelle condizioni che hanno determinato o favorito l'avanzarsi del morbo, si comprende che ogni sussidio terapeutico e principalmente la vaccinazione che si propone di aumentare la resistenza organica, incontri grandi difficoltà.

Ma neanche in queste condizioni è preclusa ogni via all'attività benefica del medico. Per esempio, nelle famiglie nelle quali la tubercolosi infierisce così che i giovanetti quasi fatalmente finiscono con l'esserne preda, perchè non consigliare ai genitori di indirizzare i loro figli a mestieri che meno li espongano al contagio, od al suo aggravarsi se esso è già avvenuto? Perchè non avviarli ai lavori campestri, questi predestinati, anzichè lasciarli perire inesorabilmente negli ambienti chiusi e spesso malsani degli opifici affollati?

Sta bene che si creino e si moltiplichino sanatorii ed istituzioni varie per prevenire e combattere la tubercolosi nei diseredati dalla fortuna, ma perchè non si combatte una vera crociata contro l'affluenza ormai dilagante della campagna verso la città, contro

l'urbanesimo che tutti alletta coi facili guadagni, e che tante vite annienta materialmente o moralmente? Questa *magna parens frugum, magna virum* che ha allevato i forti combattenti, gli eroi dell'ultima guerra, questa terra che offre larghi compensi a chi la lavori, questo sole che gli stranieri ci invidiano (e che proprio in tante forme di tubercolosi si mostra così efficace) perchè non chiamarli in aiuto per combattere il terribile male che minaccia l'avvenire della nostra razza? Il ritorno alla terra, alla sana vita dei campi, all'agricoltura che è in fondo la maggior fonte della ricchezza nazionale italiana, dovrebbe essere incluso nel programma della lotta sociale contro la tubercolosi!

Se nel curare la tubercolosi nei suoi primi inizi o nei suoi stadi precursori è il vero compito ed il meglio promettente della vaccinazione antitubercolare, un altro campo vasto si apre dinanzi ad essa, sebbene anche qui non manchino le difficoltà pratiche, individuali e sociali.

Si è già detto e ripetuto che, per comune consenso, si ritiene oggidì come fatto indiscutibile che il bambino nasce nella grandissima maggioranza dei casi immune dall'inquinamento tubercolare; esso si contagerà più o meno presto secondo le condizioni in cui vivrà, cioè secondo che sarà più o meno infetto il suo ambiente di vita.

Perchè non sottrarre il bambino a questa infezione? In Francia fu compiuto questo tentativo dal Grancher inviando i bimbi ed i giovanetti appartenenti a fami-

glie contaminate dal morbo in altre famiglie sane, per lo più rurali. L'*Oeuvre Grancher*, che è un'istituzione privata, ha dato risultati brillantissimi: su 1000 bambini così trasportati in 10 anni, due soli morirono per tubercolosi.

Istituzioni analoghe sono sorte in Francia e in altri paesi, e sarebbe desiderabile che sorgessero numerose in Italia anche per facilitare quel ritorno alla terra che è da auspicare alla nostra Patria.

In Germania e in Svizzera furono istituiti degli asili per i lattanti, posti sotto la direzione di un medico pediatra, nei quali il bambino appena nato è accolto ed allevato con tutte le regole dell'igiene infantile finchè abbia raggiunto i 12 od i 18 mesi di età. I parenti possono andar a vedere il loro bimbo, ma solo attraverso ad una vetrata senza poterlo toccare.

Non c'è bisogno di far rilevare la difficoltà di creare e di diffondere fra di noi un'istituzione di questo genere. Ma non sarebbe invece difficile istituire dei dispensari ove i bimbi fossero vaccinati sistematicamente. Dal lato tecnico si avrebbe il vantaggio che in questa età la reazione vaccinica è nulla o debolissima, quindi il dosaggio è molto più facile.

Però qui si affacciano vari quesiti. Quanto deve durare questa cura per essere sicuri che il bambino è divenuto immune, ossia resistente alla tubercolosi? In che modo è possibile accertarsi che questa resistenza è stata ottenuta? E quanto durerà, poi, l'immunità così conseguita, ossia dopo quanto tempo bisognerà ripetere la vaccinazione?

Alla prima domanda potrà forse dare risposta,

naturalmente entro limiti molto vasti, una pratica estesa.

Quanto al modo di accertarsi dell'immunità conseguita è cosa facile negli animali mediante prove di confronto, è difficile nell'uomo ove tali prove sono impossibili. Tuttavia potranno essere utili indici il successivo più rigoglioso sviluppo del bambino, e la cutireazione che rimarrà negativa finchè il bimbo è immune dal contagio.

Anche riguardo alla durata dell'immunità potrà fornirci dati l'esperienza. Le prove largamente compiute immunizzando i bovini con bacilli umani hanno dimostrato che l'immunità così prodotta non dura a lungo; è però possibile che nell'uomo, procedendo con metodi diversi, essa persista di più.

Si comprende facilmente che tale durata è subordinata molto alle condizioni di vita del bambino, alla sua nutrizione, all'eventuale insorgere di malattie intercorrenti ecc.; tutto ciò che indebolisce l'organismo diminuisce la resistenza al bacillo di Koch.

Concludendo, mentre dobbiamo applaudire sinceramente il sorgere di quei provvedimenti sociali che mirano a combattere la tubercolosi e che sono l'orgoglio della moderna civiltà, non possiamo fare a meno di confessare che tutti questi mezzi, altamente encomiabili, non bastano a vincere il flagello, per l'estensione, per la gravità, per la molteplicità di forme che esso presenta.

Gli stessi tentativi, gli sforzi che ogni giorno la scienza va facendo per trovare un buon vaccino contro

la tubercolosi, dimostrano che principalmente su questa via potremo raggiungere la soluzione del grande problema.

Lo scetticismo, che alcuni ostentano contro la vaccinazione antitubercolare e contro la terapia specifica in genere, è ingiustificato.

Pretendere che la vaccinazione antitubercolare guarisca tutti i casi di tubercolosi, in qualunque forma ed in qualunque stadio della malattia, è un assurdo: nessun rimedio raggiungerà mai tale scopo.

Ma se si limita la sua applicazione al suo vero campo, alle forme cioè iniziali (ed il campo è vastissimo!) o, meglio ancora, allo stadio latente, se si mira ad immunizzare l' organismo contro l' ulteriore invasione di bacilli ancora confinati in un focolaio limitato, i fatti comprovanti l' efficacia di una buona vaccinazione sono talmente numerosi e talmente probativi che il negarli equivale a voler chiudere gli occhi alla luce del vero.

Naturalmente bisogna anche quì separare il loglio dal frumento. Alcuni vaccini o, per dir meglio, alcuni preparati presentati come tali, fallirono alla prova. Ma ciò non infirma nè la bontà del metodo, nè il valore di altri preparati.

Noi trionferemo della tubercolosi quando avremo trovato il mezzo di:

immunizzare i bambini prima che diventino tubercolosi;

preservare i tubercolosi latenti dall' esplodere della malattia;

accrescere la resistenza organica nei malati in

cui l'infezione è ancora nei suoi primi stadî, per ostacolare l'ulteriore progresso del morbo.

In qualunque caso lo scopo non potrà esser raggiunto se non tenendo presente il principio su cui è fondata l'essenza stessa della vaccinazione, che è sostanzialmente una cura preventiva: essa deve venire impiegata il più presto possibile, prima che la tubercolosi abbia invaso l'organismo così largamente da renderlo incapace a quei processi di difesa a cui per l'appunto si tende con la immunizzazione attiva o vaccinazione.

PREZZO LIRE 3,—